

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Oktober 2004 (14.10.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2004/087696 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 413/12,
401/12, 453/06, 403/12, C07C 275/26, A61K 31/5377,
31/4155, 31/4748, A61P 7/02(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/002407

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. März 2004 (09.03.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

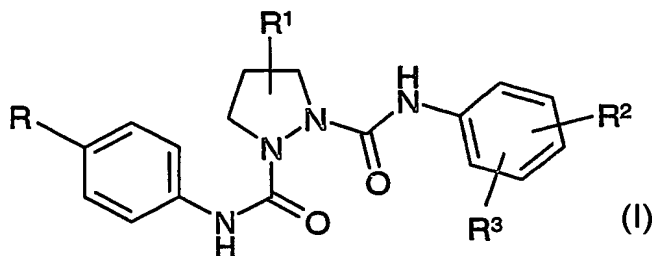
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.(30) Angaben zur Priorität:
103 15 377.2 3. April 2003 (03.04.2003) DE
103 29 295.0 30. Juni 2003 (30.06.2003) DE
103 36 570.2 8. August 2003 (08.08.2003) DE(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEDERSKI, Werner
[DE/DE]; Katzenelnbogenweg 1, 64673 Zwingenberg
(DE). TSAKLAKIDIS, Christos [GR/DE]; Im Langge-
wann 54, 69469 Weinheim (DE). DORSCH, Dieter
[DE/DE]; Königsberger Strasse 17 A, 64372 Ober-Ram-
stadt (DE). CEZANNE, Bertram [DE/DE]; Bahnstrasse
74, 64546 Mörfelden-Walldorf (DE). GLEITZ, Johannes
[DE/DE]; Liebigstrasse 26, 64293 Darmstadt (DE).

Veröffentlicht:

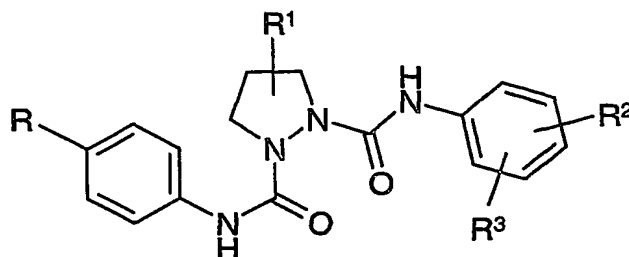
- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.(54) Title: PYRAZOLIDINE-1,2-DICARBOXYLDIPHENYLAMIDE DERIVATIVES AS COAGULATION FACTOR XA IN-
HIBITORS FOR THE TREATMENT OF THROMBOSES(54) Bezeichnung: PIRAZOLIDIN-1,2-DICARBONSAÜRE-1-((PHENYL)-AMID)-2-((PHENYL)-AMID) DERIVATE ALS
KOAGULATIONSFAKTOR XA INHIBITOREN ZUR BEHANDLUNG VON THROMBOSEN(57) Abstract: The invention relates to novel compounds of formula (I), where R, R¹, R² and R³ have the meanings given in claim 1, which are inhibitors of coagulation factor Xa and can be used for the prophylaxis and/or therapy of thromboembolic diseases and for the treatment of tumours.(57) Zusammenfassung: Neue Verbindungen der Formel (I), worin R, R¹, R² und R³ die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen und zur Behand-

lung von Tumoren eingesetzt werden.

PYRAZOLIDIN-1,2-DICARBONSÄURE-(1-~~2~~)-(PHENYL)-AMID)-2-~~1~~-(PHENYL)-AMID) DERIVATE ALS
KOAGULATIONSFAKTOR XA INHIBITOREN ZUR BEHANDLUNG VON THROMBOSEN

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

- R H, A, A-CO-, Hal, $-C\equiv C-H$, $-C\equiv C-A$ oder $-C\equiv C-C(=O)-A$,
- R¹ H, =O, Hal, A, OH, OA, A-COO-, Ph-(CH₂)_n-COO-,
Cycloalkyl-(CH₂)_n-COO-, A-CONH-, A-CONA-, Ph-CONA-,
N₃, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA,
CON(A)₂, O-Allyl, O-Propargyl, O-Benzyl, =N-OH, =N-OA
oder =CF₂,
- Ph unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreimal durch A, OA
oder Hal substituiertes Phenyl,
- R² H, Hal oder A,
- R³ einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder
aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-
Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach
durch Hal, A, OA, CN, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nHal, NR⁴R⁵, =NH,
=N-OH, =N-OA und/oder Carbonylsauerstoff (=O) substituiert
sein kann,
oder CONR⁴R⁵,
- R⁴, R⁵ unabhängig voneinander H oder A,
- R⁴ und R⁵ zusammen auch eine Alkylenkette mit 3, 4 oder 5 C-Atomen,
die auch durch A, Hal, OA und/oder Carbonylsauerstoff
(=CO) substituiert sein kann,

5 A unverzweigtes, verzweigtes oder cylisches Alkyl mit 1-10 C-
Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor
ersetzt sein können,

 Hal F, Cl, Br oder I,

 n 0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

10 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvol-
len Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung
von Arzneimitteln verwendet werden können.

20 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei
guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besit-
zen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und
können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen
Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose,
Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie
25 und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin
Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin
der Blutgerinnungskaskade sein.

35 Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus
der EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO
00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515
oder WO 00/71516 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung throm-
boembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben.

Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-[(Aminoiminomethyl)-phenylalkyl]-azaheterocyclylamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 96/40679 beschrieben.

5 Andere Carbonsäureamidderivate sind aus WO 02/48099 und WO 02/57236 bekannt, andere Pyrrolidinderivate sind in WO 02/100830 beschrieben.

10 Weitere heterocyclische Derivate kennt man aus der WO 03/045912.

Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder auf die Hemmung anderer aktivierter Serinproteasen wie Faktor VIIa, Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

20 Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

25 Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* **1996**, *94*, 1705-1712 erfolgen.

30 Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.

35 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* **1990**, 63, 220-223 beschrieben.

Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* **1994**, 71, 314-319 erfolgen.

Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* **1996**, 84, 73-81 beschrieben.

Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J.

Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* **1998**, *273*, 12089-12094 beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin zur Behandlung
5 von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der
Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T.Taniguchi und
10 N.R.Lemoine in *Biomed. Health Res.* (2000), 41 (*Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer*), 57-59, aufgezeigt.

Die im nachfolgenden aufgeführten Publikationen beschreiben eine anti-
tumorale Wirkung von TF-VII und Faktor Xa Inhibitoren bei verschiedenen
15 Tumorarten:

K.M. Donnelly et al. in *Thromb. Haemost.* 1998; 79: 1041-1047;

E.G. Fischer et al. in *J. Clin. Invest.* 104: 1213-1221 (1999);

B.M. Mueller et al. in *J. Clin. Invest.* 101: 1372-1378 (1998);

M.E. Bromberg et al. in *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 88-92
20

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der
Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur
Behandlung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie
25 Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen,
Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio
intermittens, venöse Thrombose, pulmonale Embolie, arterielle
Thrombose, myocardiale Ischämie, instabile Angina und auf Thrombose
basierender Schlaganfall.
30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch zur Behandlung oder
Prophylaxe von atherosklerotischen Erkrankungen wie koronarer arterieller
Erkrankung, cerebraler arterieller Erkrankung oder peripherer arterieller
Erkrankung eingesetzt.
35

Die Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen Thrombolytika bei myocardialem Infarkt eingesetzt; ferner zur Prophylaxe zur Reocclusion nach Thrombolyse, percutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) und koronaren Bypass-Operationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ferner verwendet zur Prävention von Rethrombose in der Mikrochirurgie, ferner als Antikoagulantien im Zusammenhang mit künstlichen Organen oder in der Hämodialyse.

Die Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Reinigung von Kathetern und medizinischen Hilfsmitteln bei Patienten *in vivo*, oder als Antikoagulantien zur Konservierung von Blut, Plasma und anderen Blutprodukten *in vitro*. Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung bei solchen Erkrankungen, bei denen die Blutkoagulation entscheidend zum Erkrankungsverlauf beiträgt oder eine Quelle der sekundären Pathologie darstellt, wie z.B. bei Krebs einschließlich Metastasis, entzündlichen Erkrankungen einschließlich Arthritis, sowie Diabetes.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Migräne (F.Morales-Asin et al., Headache, 40, 2000, 45-47).

Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen thrombolytisch wirksamen Verbindungen eingesetzt, wie z.B. mit dem "tissue plasminogen activator" t-PA, modifiziertem t-PA, Streptokinase oder Urokinase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.

Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Gabe mit Aspirin, um ein Neuauftreten der Thrombenbildung zu verhindern.

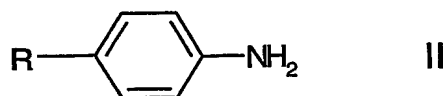
Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch verwendet in Kombination mit Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.

5 Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-10 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

10

a) eine Verbindung der Formel II

15

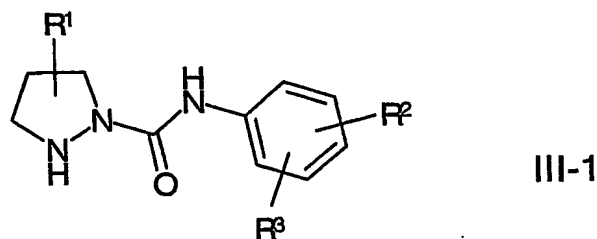


worin R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

20 mit einem Chloroformiatderivat zu einem intermediären Carbamatderivat umgesetzt,

das anschließend mit einer Verbindung der Formel III-1

25



30

worin

R¹, R² und R³ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und falls R¹ OH bedeutet, die OH-Gruppe gegebenenfalls geschützt vorliegt,

35

umgesetzt wird,

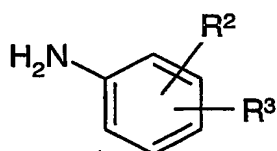
und anschließend gegebenenfalls die OH-Schutzgruppe abgespalten wird,

oder

5

b) eine Verbindung der Formel IV

10



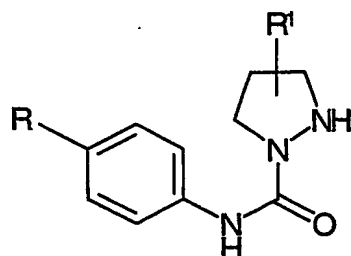
IV,

worin R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
mit einem Chloroformiatderivat zu einem intermediären Carbamatderivat
umsetzt,

15

das anschließend mit einer Verbindung der Formel III-2

20



III-2

25

worin R und R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
und falls R^1 OH bedeutet, die OH-Gruppe gegebenenfalls geschützt
vorliegt,

30

umgesetzt wird,

und anschließend gegebenenfalls die OH-Schutzgruppe abgespalten wird,

35

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

5 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder
10 Alkoholate.

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.
15

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.
20

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

25 Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000. Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereo-
30 isomerer Verbindungen.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

35 Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R, R² und R³ die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

5 A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

10 A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl. A bedeutet auch Cycloalkyl.

15 Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

Alkylen bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen oder Hexylen, ferner verzweigtes Alkylen.

20

R bedeutet vorzugsweise Hal oder $-C\equiv C-H$.

25 R^1 bedeutet vorzugsweise H, =O, OH, OA, A-COO-, $Ph-(CH_2)_n-COO-$ oder Cycloalkyl- $(CH_2)_n-COO-$, besonders bevorzugt H, =O oder OH.

R^2 bedeutet vorzugsweise H, Cl, F oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, wie z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Trifluormethyl.

30

R^3 bedeutet vorzugsweise einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OA, =NH und/oder Carbonylsauerstoff (=O) substituiert sein kann, oder R^3 bedeutet auch $CONR^4R^5$.

35

5 R³ bedeutet besonders bevorzugt 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-10 [1,3]oxazinan-3-yl, 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Hal und/oder A substituiert, oder CONR⁴R⁵.

15

In einer weiteren Ausführungsform bedeutet R³ vorzugsweise 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl, 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl, gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Hal und/oder A substituiert.

20

25

30 R³ bedeutet ganz besonders bevorzugt 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-

35

Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl oder 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl.

5 In CONR^4R^5 bedeutet NR^4R^5 vorzugsweise Methylamino, Dimethylamino, Ethylamino, Diethylamino, Pyrrolidino oder Piperidino.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren
10 besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejeni-
15 gen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ih ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I
20 angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia R Hal oder $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ bedeutet;

25 in Ib R^3 einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OA, $=\text{NH}$ und/oder Carbonylsauerstoff ($=\text{O}$) substituiert sein kann, oder CONR^4R^5

30 R^4, R^5 unabhängig voneinander H oder A, R^4 und R^5 zusammen auch eine Alkylenkette mit 3, 4 oder 5 C-Atomen,

35 bedeuten;

5	in Ic	R ³	2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1 <i>H</i> -pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1 <i>H</i> -pyridin-1-yl, 2-Oxo-1 <i>H</i> -Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-1 <i>H</i> -Pyrazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2 <i>H</i> -pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1 <i>H</i> -pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl, 4 <i>H</i> -[1,4]Oxazin-4-yl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl, gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Hal und/oder A substituiert, oder CONR ⁴ R ⁵ , R ⁴ , R ⁵ unabhängig voneinander H oder Ä, R ⁴ und R ⁵ zusammen auch eine Alkylenkette mit 3, 4 oder 5 C-Atomen, bedeuten;
30	in Id	R ¹	H, =O, OH, OA, A-COO-, Ph-(CH ₂) _n -COO-, Cycloalkyl-(CH ₂) _n -COO-, Ph unsubstituiertes Phenyl, bedeuten;
35	in Ie	R	Hal oder -C≡C-H,

	R ¹	H, =O, OH, OA, A-COO-, Ph-(CH ₂) _n -COO-, Cycloalkyl-(CH ₂) _n -COO-,
	Ph	unsubstituiertes Phenyl,
5	R ²	H, Hal oder A,
	R ³	2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1 <i>H</i> - pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1 <i>H</i> -pyridin- 1-yl, 2-Oxo-1 <i>H</i> -Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3- 10 Imino-morpholin-4-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl, 2- Imino-1 <i>H</i> -Pyrazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo- piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo- pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2 <i>H</i> - 15 pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan- 1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6- Dihydro-1 <i>H</i> -pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo- [1,3]oxazinan-3-yl, 4 <i>H</i> -[1,4]Oxazin-4-yl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, 20 Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl, gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Hal 25 und/oder A substituiert, oder CONR ⁴ R ⁵ ,
	R ⁴ , R ⁵	unabhängig voneinander H oder A,
30	R ⁴ und R ⁵	zusammen auch eine Alkylenkette mit 3, 4 oder 5 C- Atomen, bedeuten;
35	in If	R ³ 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1 <i>H</i> - pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1 <i>H</i> -pyridin-

5			1-yl, 2-Oxo-1 <i>H</i> -Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-1 <i>H</i> -Pyrazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2 <i>H</i> -pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-
10			Dihydro-1 <i>H</i> -pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl oder 4 <i>H</i> -[1,4]Oxazin-4-yl, gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Hal und/oder A substituiert;
15	in Ig	R ³	2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1 <i>H</i> -pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1 <i>H</i> -pyridin-1-yl, 2-Oxo-1 <i>H</i> -Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2 <i>H</i> -pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1 <i>H</i> -pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl oder 4 <i>H</i> -[1,4]Oxazin-4-yl;
20			
25			
30	in lh	R	Hal oder -C≡C-H,
		R ¹	H, =O, OH, OA, A-COO-, Ph-(CH ₂) _n -COO-, Cycloalkyl-(CH ₂) _n -COO-,
		Ph	unsubstituiertes Phenyl,
		R ²	H, Hal oder A,

- 5 R^3 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl oder 10 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl;
- 15 A unverzweigtes, verzweigtes oder cylisches Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,
- Hal F, Cl, Br oder I,
- n 0, 1, 2, 3 oder 4,
- bedeuten,

20 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II, III-1, III-2 und IV sind teilweise neu.

5 Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II bzw. IV mit einem Chloroformiatderivat, z.B. 4-Nitrophenylchlorformiat zu einem intermediären Carbamat umsetzt und anschließend mit Verbindungen der Formel III-1 bzw. III-2 umsetzt.

10 Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines
15 anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Phenolkomponente der Formel II bzw. des Alkylierungsderivates der Formel III kann günstig sein.
20 Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

25 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether,
30 Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykol-monomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF);
35 Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitrover-

bindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

5 Verbindungen der Formel I können ferner erhalten werden, indem man aus Verbindungen der Formel I, die eine OH- oder NH-Schutzgruppe enthalten, die Schutzgruppe abspaltet.

10 Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Schutzgruppenabspaltung sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine
15 Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -OH oder -COOH eine Gruppe
20 -OR'' oder -COOR'' tragen, worin R'' eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden
25 sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich
30 auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Alkoxymethyl-
35 oder Alkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im

5 übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder hetero-
cyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxy-carbonyl-, Aryloxy-carbonyl- und vor allem Aralkoxy-carbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl
10 wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxy-carbonyl wie Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxy-carbonyl, BOC (tert.-Butyloxy-carbonyl), 2-Iodoethoxy-carbonyl; Aralkyloxy-carbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxy-carbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie
15 Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor
20 chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder
25 Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen oder Alkylsilylschutzgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-
30 Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind. Ganz besonders bevorzugt ist, falls R¹ OH bedeutet die tert.-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe.
35

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Die Abspaltung von Alkylsilylschutzgruppen, wie z.B. der *tert.*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe, gelingt z.B. mit Tetra-n-butylammoniumfluorid.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat)) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder

5 Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

10 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Trifluormethylbenzol, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; 15 Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid 20 (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

25 Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

30 Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, oder mit $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$ umsetzen, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan 35 oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

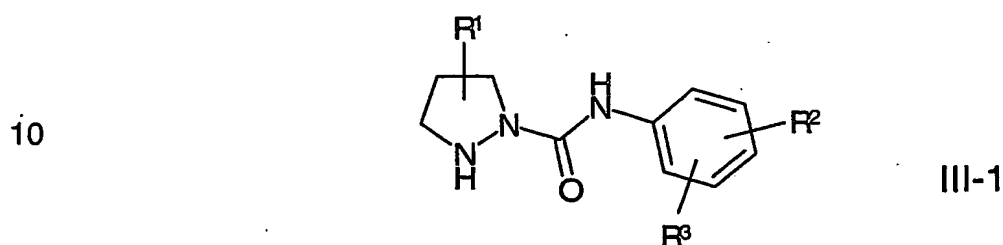
5 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-
additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äqui-
valenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel
wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kom-
men insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche
Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B.
Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwas-
10 serstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Ortho-
phosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere
aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische
ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B.
15 Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure,
Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure,
Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascor-
binsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure,
Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-
20 Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefel-
säure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate,
können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der
Formel I verwendet werden.

25 Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium-
oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, ins-
besondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden
Ammoniumsalze umgewandelt werden.
30 Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanol-
amin können verwendet werden.

35 Die bevorzugten Bedeutungen der Reste in den nachfolgend aufgeführten
Verbindungen der Formel III-1, III-2 und VI entsprechen denen, wie oben

für die Verbindungen der Formel I aufgeführt, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Zwischenverbindungen der Formel III-1



worin

- 15 R^1 H, =O, Hal, A, OR^6 , OA, A-COO-, Ph-(CH₂)_n-COO-, Cycloalkyl-(CH₂)_n-COO-, A-CONH-, A-CONA-, Ph-CONA-, N₃, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂, O-Allyl, O-Propargyl, O-Benzyl, =N-OH, =N-OA, oder =CF₂,
- 20 Ph unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreimal durch A, OA oder Hal substituiertes Phenyl,
- R^2 H, Hal oder A,
- 25 R^3 einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OA, CN, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nHal, NR⁴R⁵, =NH, =N-OH, =N-OA und/oder Carbonylsauerstoff (=O) substituiert sein kann,
- 30 CONR⁴R⁵,
- R^4, R^5 unabhängig voneinander H oder A,
- R^4 und R^5 zusammen auch eine Alkylenkette mit 3, 4 oder 5 C-Atomen, die auch durch A, Hal, OA und/oder Carbonylsauerstoff (=CO) substituiert sein kann,
- 35

R^6 eine OH-Schutzgruppe,
 A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-10 C-
 Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor
 ersetzt sein können,

5 Hal F, Cl, Br oder I,
 n 0, 1, 2, 3 oder 4,
 bedeuten,
 sowie deren Isomere und Salze.

10

Gegenstand der Erfindung sind vorzugsweise die Zwischenverbindungen
 der Formel III-1, worin

R^1 H, =O, OR^6 , OA, A-COO-, Ph-(CH₂)_n-COO- oder
 Cycloalkyl-(CH₂)_n-COO-,

15

Ph unsubstituiertes Phenyl,

R^2 H, Hal oder A,

R^3 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-
 1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-
 20 Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl,
 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-
 piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-
 3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-
 25 azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-
 Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl
 oder 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl,

25

R^6 eine OH-Schutzgruppe,

30

A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-10 C-
 Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor
 ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1, 2, 3 oder 4,

35

bedeuten,

sowie deren Isomere und Salze.

Gegenstand der Erfindung sind besonders bevorzugt die
Zwischenverbindungen der Formel III-1, worin

R^1 H, =O oder OR^6 ,

R^2 H, Hal oder A,

R^3 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl, 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl,

R^6 eine Alkylsilyl-Schutzgruppe,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,

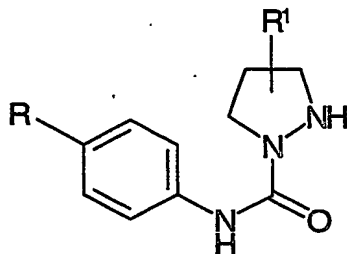
Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

sowie deren Isomere und Salze.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Zwischenverbindungen der Formel III-2



III-2

5 worin

R H, A, A-CO-, Hal, -C≡C-H, -C≡C-A oder -C≡C-C(=O)-A,

10 R¹ H, =O, Hal, A, OR⁶, OA, A-COO-, Ph-(CH₂)ₙ-COO-,
Cycloalkyl-(CH₂)ₙ-COO-, A-CONH-, A-CONA-, Ph-CONA-,
N₃, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA,
CON(A)₂, O-Allyl, O-Propargyl, O-Benzyl, =N-OH, =N-OA
oder =CF₂,

15 Ph unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreimal durch A, OA
oder Hal substituiertes Phenyl,

R⁶ eine OH-Schutzgruppe,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-10 C-
20 Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor
ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

25 wobei, falls R¹ H bedeutet, R nicht Cl bedeutet,
sowie deren Isomere und Salze.

30 Gegenstand der Erfindung sind vorzugsweise auch die
Zwischenverbindungen der Formel III-2,

worin

R Hal oder -C≡C-H,

35 R¹ H, =O, OR⁶, OA, A-COO-, Ph-(CH₂)ₙ-COO- oder
Cycloalkyl-(CH₂)ₙ-COO-,

Ph unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreimal durch A, OA
oder Hal substituiertes Phenyl,
R⁶ eine OH-Schutzgruppe,
A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-10 C-
5 Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor
ersetzt sein können,
Hal F, Cl, Br oder I,
n 0, 1, 2, 3 oder 4,
10 bedeuten,
wobei, falls R¹ H bedeutet, R nicht Cl bedeutet,
sowie deren Isomere und Salze.

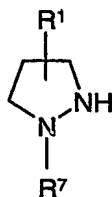
15 Gegenstand der Erfindung sind weiterhin besonders bevorzugt die
Zwischenverbindungen der Formel III-2,

worin

R Hal oder -C≡C-H,
R¹ H, =O oder OR⁶,
20 R⁶ eine Alkylsilyl-Schutzgruppe,
Hal F, Cl, Br oder I,
bedeuten,
wobei, falls R¹ H bedeutet, R nicht Cl bedeutet,
25 sowie deren Isomere und Salze.

Die Verbindung N-(4-Chlorphenyl)-1-pyrazolidincarboxamid ist
beschrieben in J. Heterocyclic Chem. (1993), 30(6), 1641-4 und in
30 Pharmazie (1991), 46(6), 418-22.

Vorstufen zur Herstellung der Verbindungen der Formel III-1 bzw. III-2 sind
die Verbindungen der Formel VI



VI

5

worin

R^1 die bei den Formeln III-1 bzw. III-2 angegebenen Bedeutungen hat und

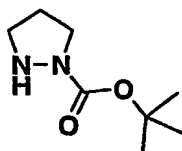
R^7 eine Aminoschutzgruppe bedeutet.

10

Vorzugsweise bedeutet die Aminoschutzgruppe *tert.*-Butyloxycarbonyl (BOC) oder Benzyloxycarbonyl (Z).

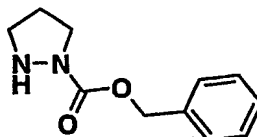
Die Herstellung von Verbindungen der Formel VI, worin R^1 H bedeutet, z.B. der Pyrazolidin-Verbindungen der Formel VI-1 und VI-2, erfolgt nach einer bekannten Herstellvorschrift ausgehend von Z-geschütztem *tert.*-Butylcarbazan und 1,3-Dibrompropan in 2 Stufen (Dutta, A. S.; Morley, J. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1975**, 1712)

20



VI-1

25



VI-2

Verbindungen der Formel VI, worin

R^1 OH oder OR^6 ,

R^6 eine Silyl-Schutzgruppe,

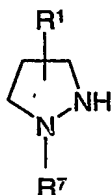
R^7 BOC oder Z

bedeuten, sind neu.

30

Gegenstand der Erfindung sind daher auch die Zwischenverbindungen der Formel VI

35



VI

5

worin

R¹ OH oder OR⁶,R⁶ eine Silyl-Schutzgruppe,R⁷ *tert.*-Butyloxycarbonyl (BOC) oder Benzyloxycarbonyl (Z)

10

bedeuten,

sowie deren Isomere.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel VI, worin

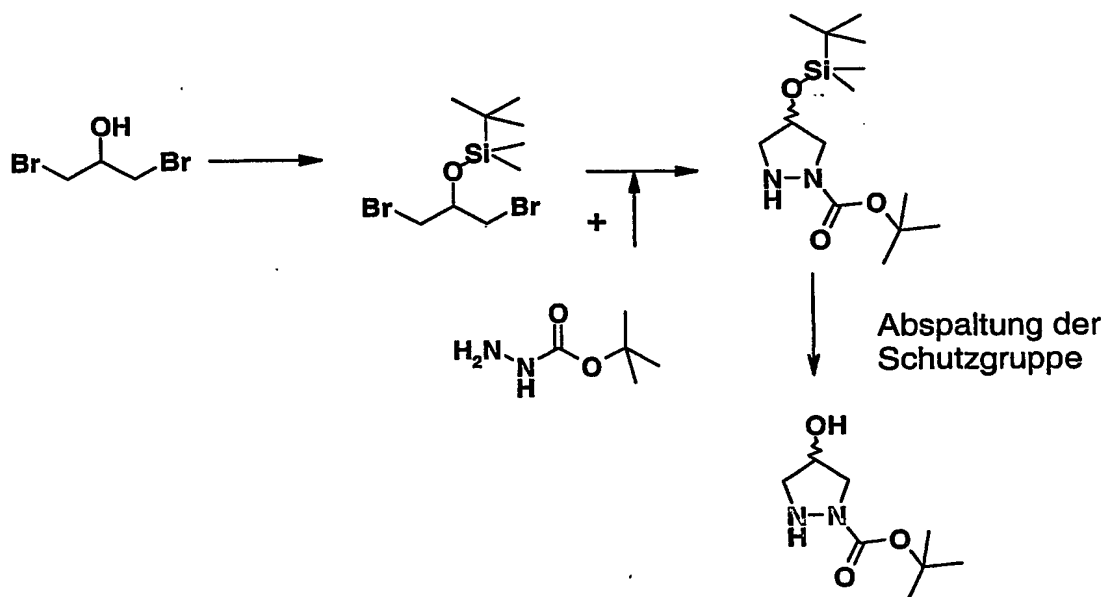
15

R⁶ *tert.*-Butyldimethylsilyl bedeutet.

Die Verbindungen werden analog nachstehendem Schema direkt aus *tert.*-Butylcarbazan und silylgeschütztem 1,3-Dibrom-propan-2-ol in einer Stufe gewonnen. Die Reaktion gelingt nicht mit der freien OH-Verbindung.

20

25

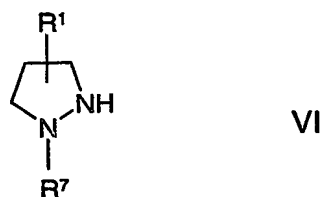


30

35

Die Abspaltung der Silylschutzgruppe erfolgt, falls erforderlich, durch bekannte Methoden, z.B. mit Tetra-n-butylammoniumfluorid.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel VI



worin

R^1 OH oder OR^6 ,

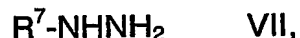
R^6 eine Silylschutzgruppe,

R^7 *tert.*-Butyloxycarbonyl (BOC) oder Benzyloxycarbonyl (Z)

bedeuten,

sowie deren Isomere,

erhältlich durch Umsetzung einer Verbindung der Formel VII



worin R^7 BOC oder Z bedeutet,

mit silylgeschütztem 1,3-Dibrom-propan-2-ol,

und gegebenenfalls, anschließender Abspaltung der Schutzgruppe.

Besonders bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen

der Formel VI, worin

R^6 *tert.*-Butyldimethylsilyl bedeutet.

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer

Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in

verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

5 Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei
10 der Synthese eingesetzt werden.

Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch
15 aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder
20 alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere
30 auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.
35

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

5

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale),
10 parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees,
15 Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder
20 oder auch als Nasenspray. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-,
25 Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

30

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thrombo-
embolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose
35 nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren

Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

5

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen

10

Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

15

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

20

25

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$ (wenn nichts anderes angegeben)

30

Beispiel 1

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A1")

35

Stufe 1

2-[3-Chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrazolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester:

340 mg (1,5 mmol) 4-(4-Amino-2-chlor-phenyl)-morpholin-3-on werden in 10 mL Dichlormethan (DCM) gelöst, anschließend nacheinander 302 mg (1,5 mmol) 4-Nitrophenylchloroformiat und 121 μ L (1,5 mmol) Pyridin zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung werden 300,0 mg (0,7 mmol) Pyrazolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester und 0,765 mg (4,5 mmol) *N*-Ethyl-diisopropylamin gegeben. Nach 20 h Rühren bei RT wird wie üblich aufgearbeitet. So erhält man 420 mg (57,3%) Stufe 1; MS (FAB) $m/z = 425/427$ (M+H)⁺.

Stufe 2

Pyrazolidin-1-carbonsäure-[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid: 410 mg (0,84 mmol) Stufe 1 werden in 5 mL Doxan gelöst und mit 5 ml (20 mmol) 4M HCl in Dioxan versetzt. Nach 5 h Rühren bei RT wird wie üblich aufgearbeitet und man erhält so 330 mg (Y = 91,5%) Stufe 2. MS (FAB) $m/z = 325/327$ (M+H)⁺.

Stufe 3

84,3 mg (0,7 mmol) 4-Ethinylanilin werden in 10 mL DCM gelöst, anschließend nacheinander 140,7 mg (0,7 mmol) 4-Nitrophenylchloroformiat und 56,4 μ L (0,7 mmol) Pyridin zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung werden 300,0 mg (0,7 mmol) Stufe 2 und 0,475 mL (2,8 mmol) *N*-Ethyl-diisopropylamin gegeben. Nach 20 h Rühren bei RT wird wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand wird aus EE umkristallisiert und so erhält man 170 mg (Y = 50,6%) "A1" als Kristalle; MS (FAB) $m/z = 468/470$ (M+H)⁺.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

Pirazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A2"), $M+H^+$ 478, 480;

Pirazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 438, 440;

5 Pirazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 458, 460;

Pirazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 462, 464;

10 Pirazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 472, 474;

Pirazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 502, 504;

15 Pirazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(2-oxo-pyrrolidin-yl)-phenyl]-amid},

4-Oxo-pirazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

20 Pirazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-piperidin-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 442, 444;

Pirazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 444, 446;

25 Pirazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 462, 464;

Pirazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-trifluormethyl-4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 536, 538;

30 Pirazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 468, 470;

Pirazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-yl)-phenyl]-amid}, $M+H^+$ 444, 446;

35 Pirazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-éthynylphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid],

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-bromphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid} ("A3"), $M+H^+$ 483.

5

Beispiel 2

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid} ("B1")

10

Stufe 1

(2-Brom-1-brommethyl-ethoxy)-*tert.*-butyl-dimethyl-silan:

15

26,7 g (122,4 mmol) 1,3-Dibrom-propan-2-ol werden in 150 mL DCM gelöst und mit 18,35 g (269,59 mmol) Imidazol versetzt. Anschließend werden 18,47 g (122,54 mmol) *tert.*-Butyldimethylchlorsilan in 150 mL DCM zugetropft. Man lässt 18 h bei RT rühren, arbeitet wie üblich auf und erhält so als Rohprodukt 39,1 g (Y = 95,9%) Stufe 1 als farbloses Öl, welches direkt in Stufe 2 eingesetzt wird.

20

Stufe 2

4-(*tert.*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-pyrazolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester:

25

9,87 g (246,6 mmol) Natriumhydrid (60%ig) werden in 50 mL DMF suspendiert. Dann gibt man 15,5 g (117,4 mmol) *tert.*-Butylcarbazan in 100 mL DMF tropfenweise hinzu (starkes Schäumen). Nach 2 h Rühren bei RT werden nun 39,0 g (117,5 mmol) Stufe 1 hinzugetropft und 18 h bei RT gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält so 30,2 g (Y = 85%) Stufe 2 als braunes Rohöl, welches direkt in Stufe 3 eingesetzt wird.

30

Stufe 3

4-(*tert.*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-(4-chlor-phenylcarbamoyl)-pyrazolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester:

35

30,1 g (99,8 mmol) Stufe 2 werden in 200 mL DCM gelöst und mit 15,3 g (99,8 mmol) 4-Chlorphenylisocyanat versetzt und 5 h bei RT gerührt. Das Rohprodukt wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, vom Feststoff abfiltriert und zur Trockne eingedunstet. Nach Chromatographie an Kieselgel mit PE/EE = 8/2 erhält man so 23,4 g Stufe 3 (Y = 51%).

Stufe 4

4-(*tert.*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-pyrazolidin-1-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid:

Zu einer Lösung von 10,2 g (22,4 mmol) Stufe 3 in 50 mL DCM werden 25,0 mL (13,0 mmol) Trifluoressigsäure getropft und 1 h bei RT gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man so 7,8 g (98%) Stufe 4; MS (FAB) $m/z = 356/358$ (M+H)⁺.

Stufe 5

4-(*tert.*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide):

145,3 mg (0,68 mmol) 1-(4-Amino-phenyl)-2*H*-pyridin-2-on werden in 2 mL DCM gelöst, anschließend nacheinander 157,2 mg (0,78 mmol) 4-Nitrophenylchloroformat und 62,96 μ L (0,78 mmol) Pyridin zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung werden 277,6 mg (0,78 mmol) Stufe 4, 0,4 mL (2,3 mmol) *N*-Ethyl-diisopropylamin und 2 mL THF gegeben. Nach 18 h Rühren bei RT wird wie üblich aufgearbeitet und man erhält so 330 mg (Y = 74,5%) Stufe 5; MS (FAB) $m/z = 568/570$ (M+H)⁺.

Stufe 6

"B1":

330 mg (0,58 mmol) Stufe 5 werden in 4,0 mL THF gelöst und mit 250,0 mg (0,8 mmol) *Tetra-n*-butylammoniumfluorid unter Rühren bei RT versetzt und anschließend 1 h bei dieser Temperatur weitergerührt. Man verdünnt mit Wasser und gibt 1N HCl-Lösung hinzu. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. So

erhält man 190 mg (Y = 72%) "B1" als Kristalle; MS (FAB) m/z = 454/456 (M+H)⁺.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

5

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-
[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, M+H⁺ 460, 462;

10

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-
[[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-amid}, M+H⁺ 458, 460;

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-
[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, M+H⁺ 474, 476;

15

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-
[[3-methyl-4-(2-oxo-pyrrolidin-yl)-phenyl]-amid}, M+H⁺ 458, 460;

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-
[[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, M+H⁺ 478, 480;

20

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-
[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, M+H⁺ 494, 496;

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-
[[3-fluor-4-(2-oxo-pyrrolidin-yl)-phenyl]-amid}, M+H⁺ 478, 480;

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-
[[3-chlor-4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, M+H⁺ 488, 490;

25

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-
[[4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl)-phenyl]-amid}, M+H⁺ 488, 486;

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-
[[3-trifluormethyl-4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl)-phenyl]-amid},
M+H⁺ 552, 553;

30

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-
[[3-chlor-4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl)-phenyl]-amid}, M+H⁺ 518,
520;

35

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-
2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

- 4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-
2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},
4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-
2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
5 (R)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-
amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
(R)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-
amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},
10 (R)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-
amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
(S)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-
amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
15 (S)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-
amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},
(S)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-
amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
20 4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-bromphenyl)-amid]-2-
[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},
(S)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-bromphenyl)-
amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},
(R)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-bromphenyl)-
25 amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}.

Beispiel 3

30 Durch Umsetzung von 1 Äquivalent der nachfolgend aufgeführten
Hydroxyverbindungen

- 4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-
2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
35 4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-
2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-
2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-
2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

5 4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-
2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-
2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

10 4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-
2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-
2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

15 4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-
2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

mit 1,1 - 1,5 Äquivalenten der gewünschten Säurechloride in DCM bei
Raumtemperatur erhält man nach üblicher Aufarbeitung die
20 nachstehenden Verbindungen

4-Acetoxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-
2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

25 4-Benzylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-
phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

4-Benzoyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-
amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

30 4-*tert.*-Butylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-
phenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Isobutylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-
phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

35 4-Cyclohexylmethylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-
ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

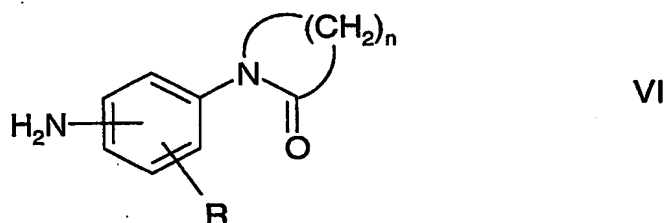
4-Cyclopentylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid],

4-Cyclopropylmethylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid],

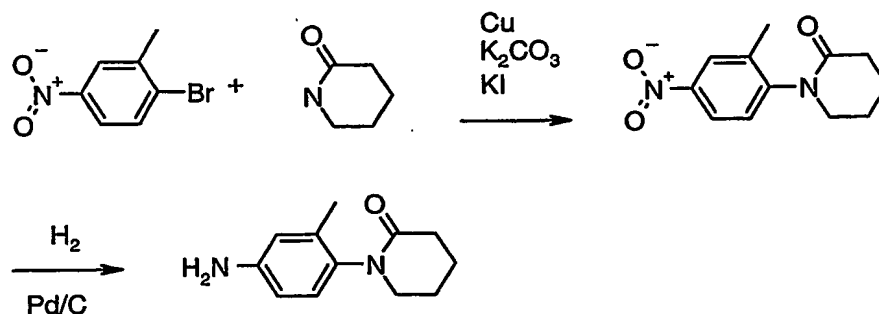
4-Cyclobutylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid].

14. Beispiele zur Herstellung von Zwischenverbindungen

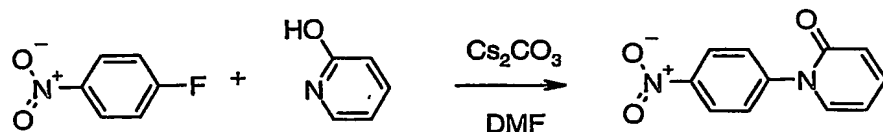
14.1 Nach folgendem Schema lassen sich **alle** Verbindungen der folgenden Formel VI (mit R = H oder Methyl; n = 3, 4 oder 5) synthetisieren.



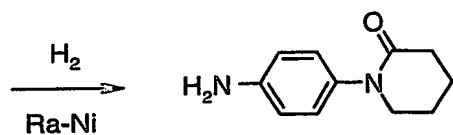
Z.B. Synthese von 1-(4-Amino-2-methylphenyl)-piperidin-2-on:



14.2 Synthese des Phenylpiperidonbausteins ohne Methylgruppe:



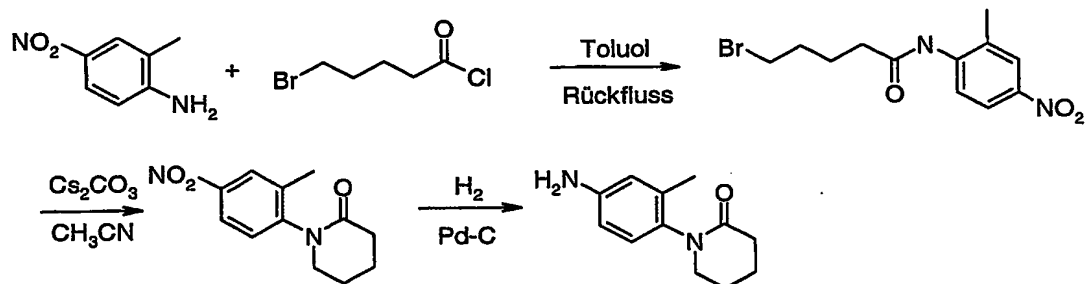
5



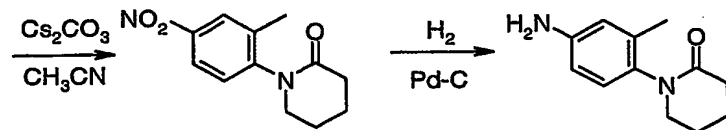
10

Die Herstellung von 1-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-piperidin-2-on erfolgt z.B. wie nachfolgend angegeben:

15

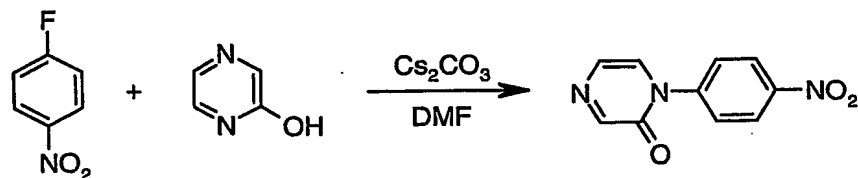


20

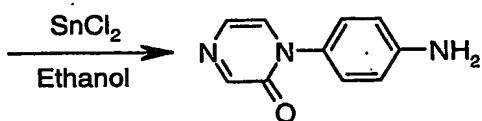


14.3 1-(4-Amino-phenyl)-1H-pyrazin-2-on

25

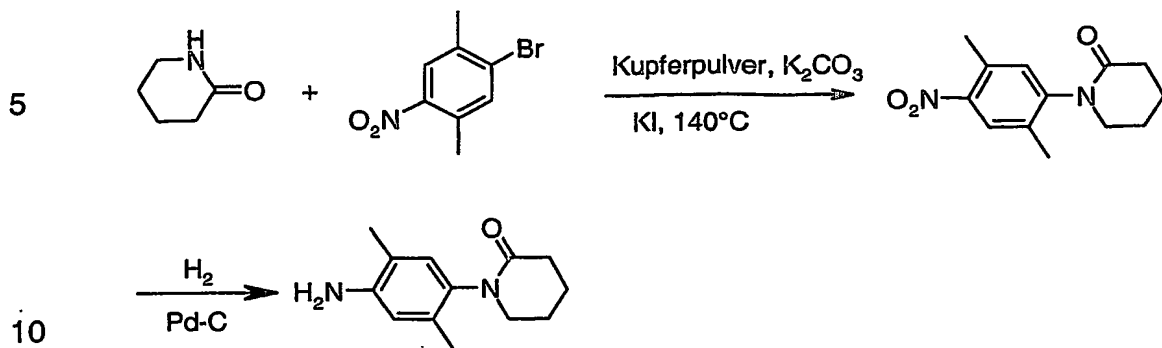


30

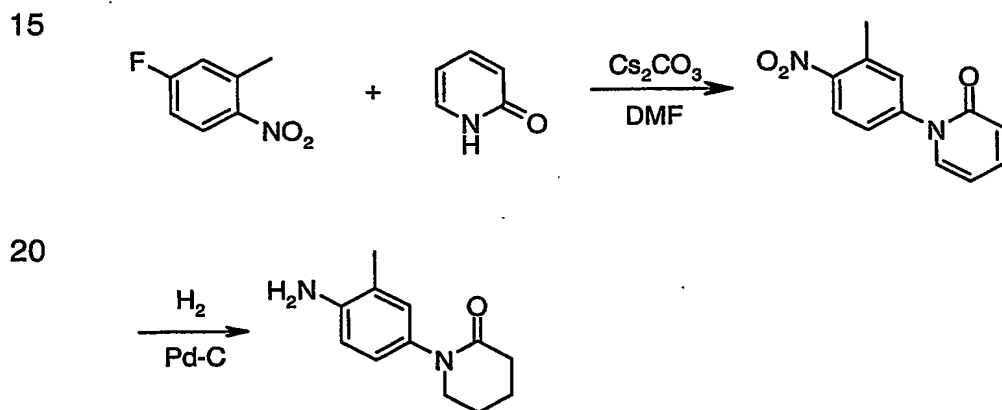


35

14.4 1-(4-Amino-2,5-dimethyl-phenyl)-piperidin-2-on

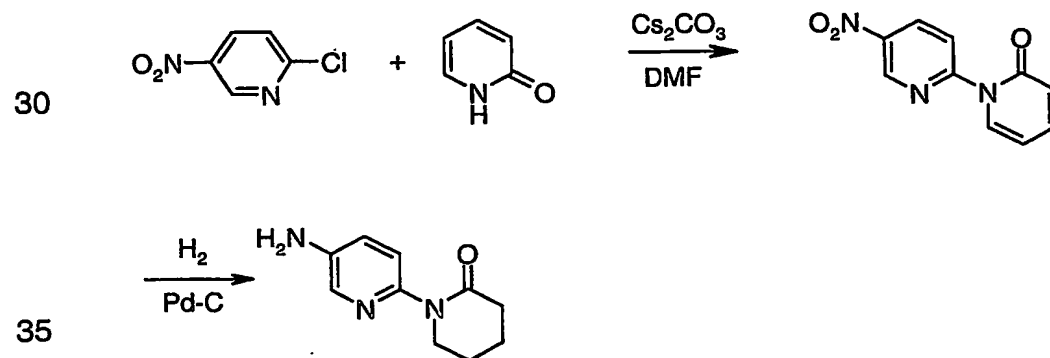


14.5 1-(4-Amino-3-methyl-phenyl)-piperidin-2-on

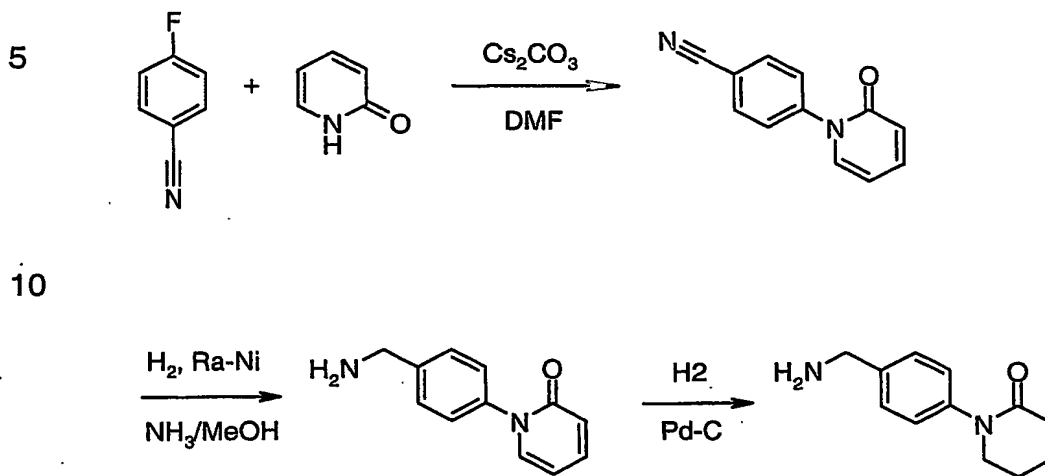


25

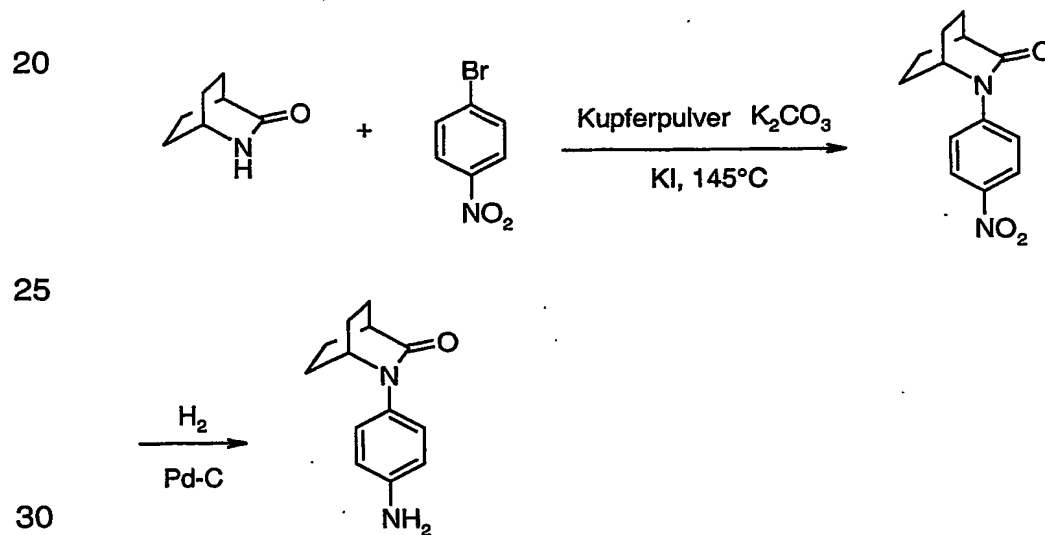
14.6 1-(5-Amino-pyridin-2-yl)-piperidin-2-on



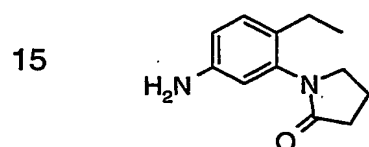
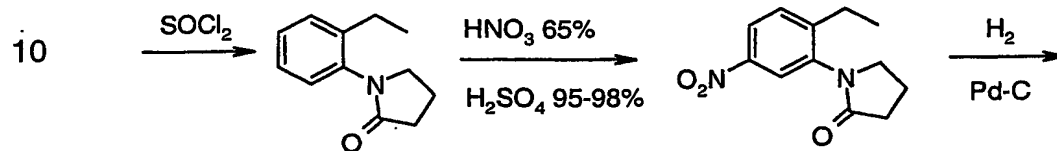
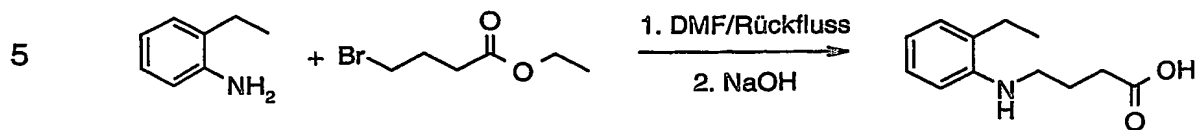
14.7 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-piperidin-2-on



14.8 2-(4-Amino-phenyl)-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-on

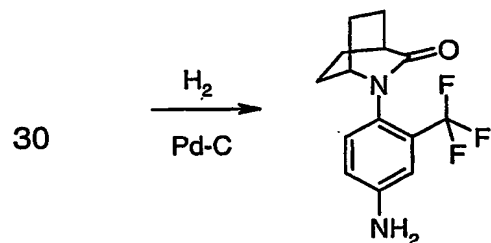
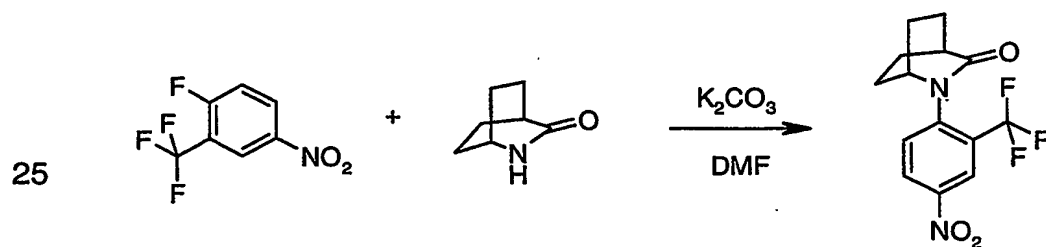


14.9 1-(3-Amino-6-ethyl-phenyl)-pyrrolidin-2-on



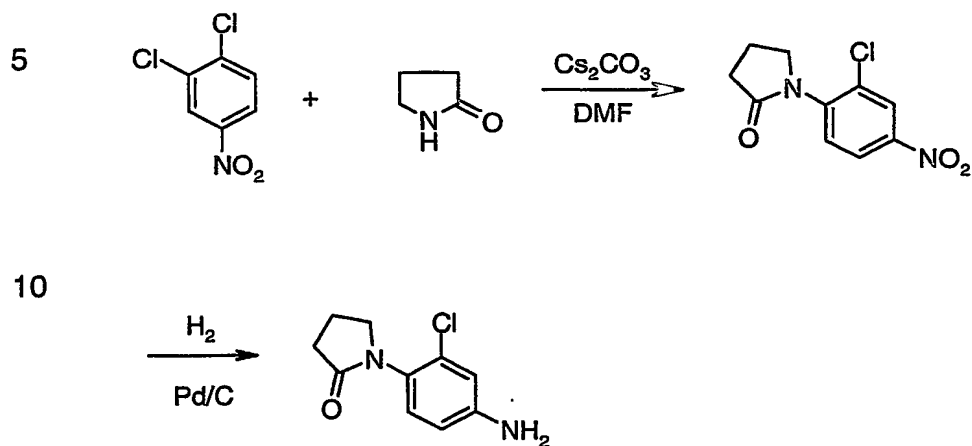
14.10 2-(4-Amino-2-trifluormethyl-phenyl)-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-on

20

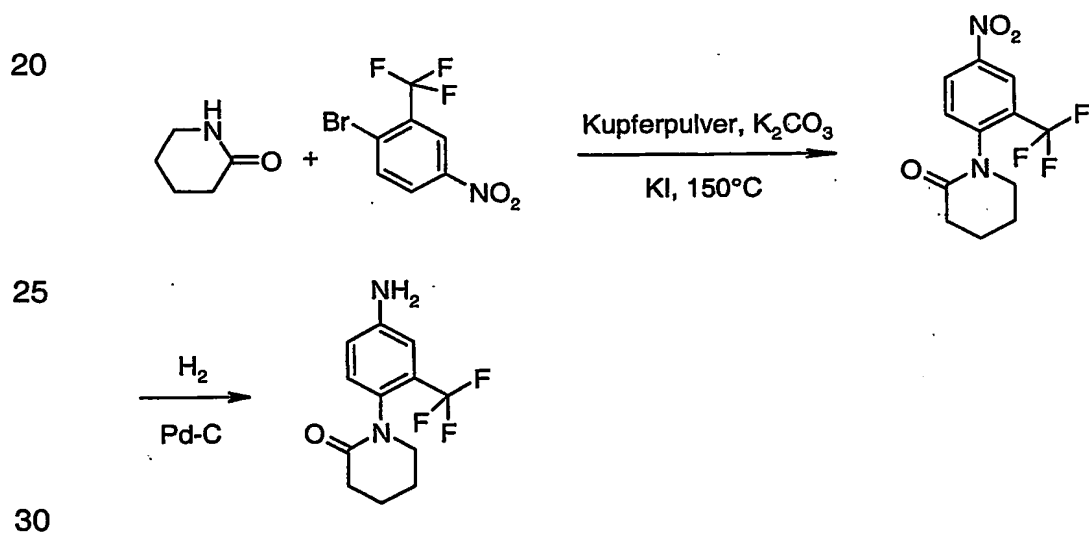


35

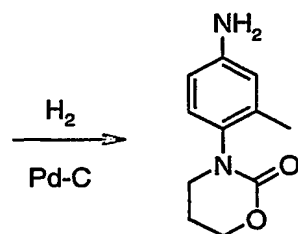
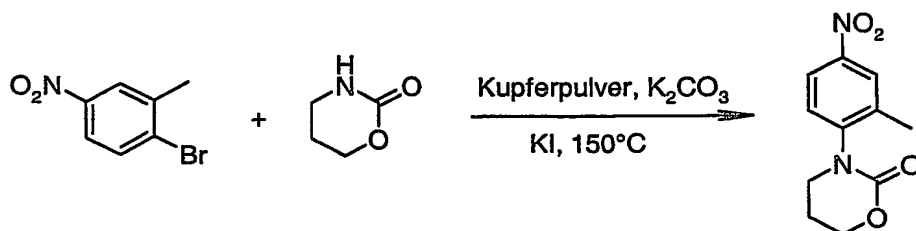
14.11 1-(4-Amino-3-chlor-phenyl)-pyrrolidin-2-on



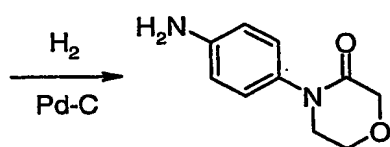
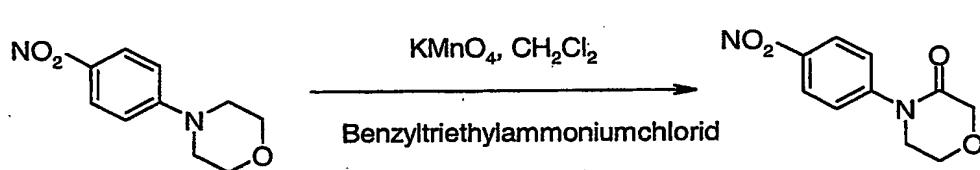
14.12 1-(4-Amino-2-trifluormethyl-phenyl)-piperidin-2-on



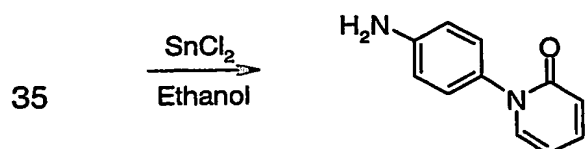
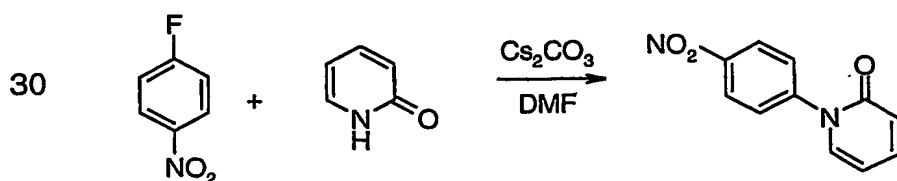
14.13 3-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-[1,3]oxazinan-2-on



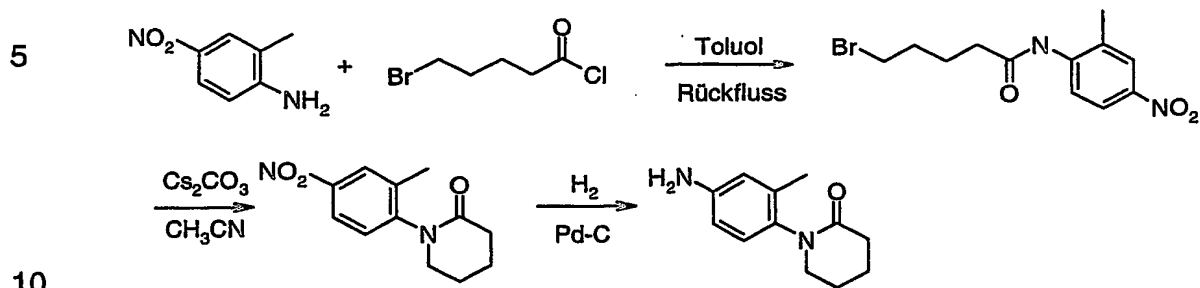
14.14 4-(4-Amino-phenyl)-morpholin-3-on



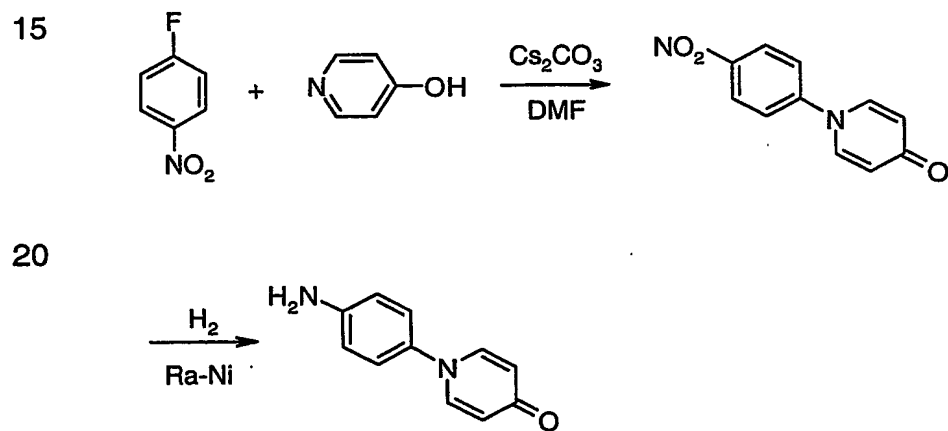
14.15 1-(4-Amino-phenyl)-pyridin-2-on



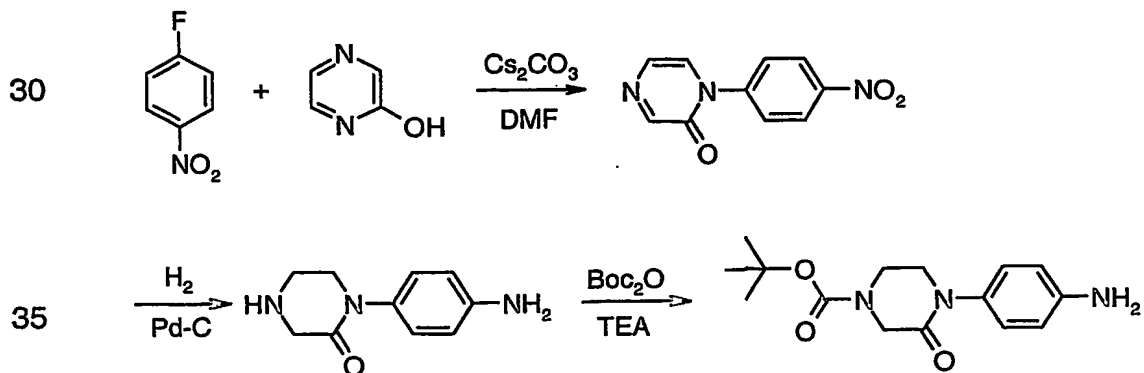
14.16 1-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-piperidin-2-on



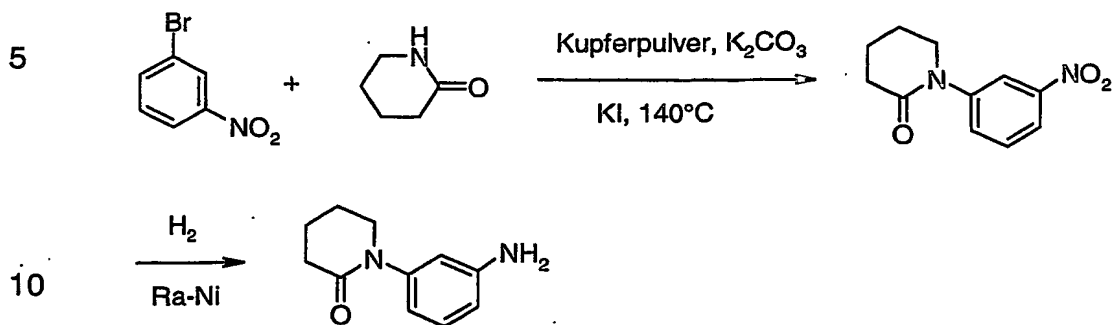
14.17 1-(4-Amino-phenyl)-1H-pyridin-4-on



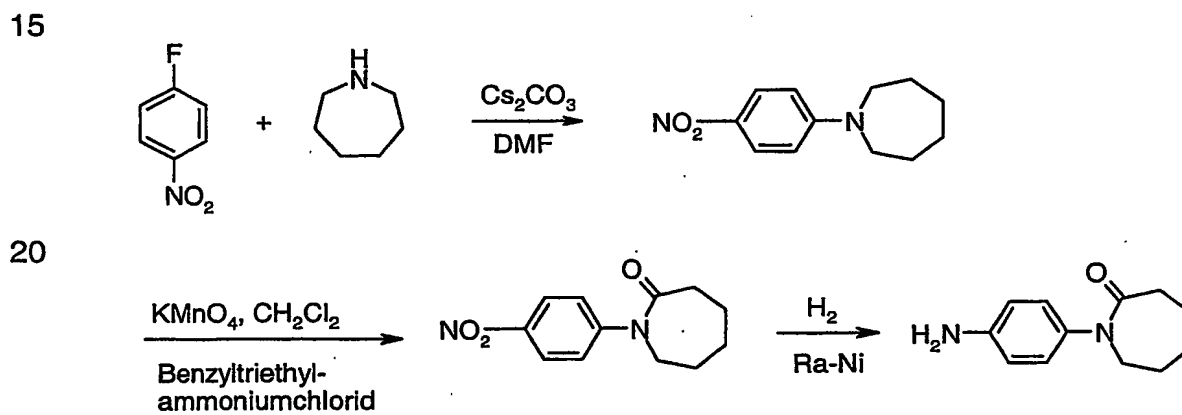
14.18 1-(4-Amino-phenyl)-4-tert.-butoxycarbonyl-piperazin-2-on



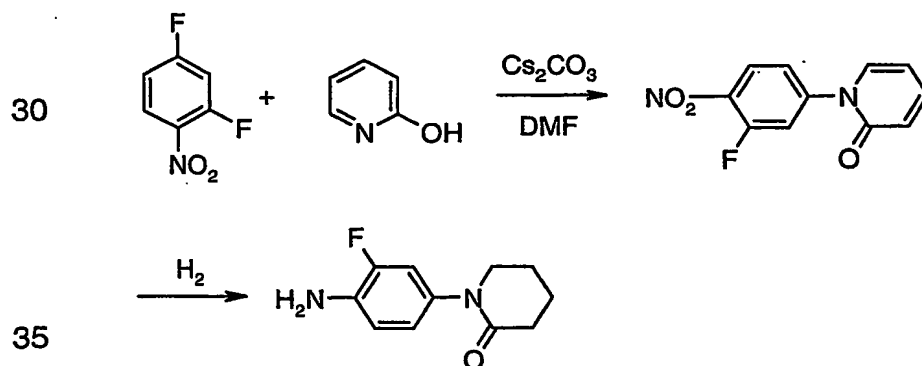
14.19 1-(3-Aminophenyl)-piperidin-2-on



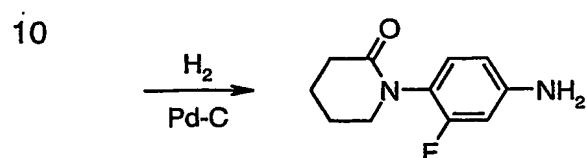
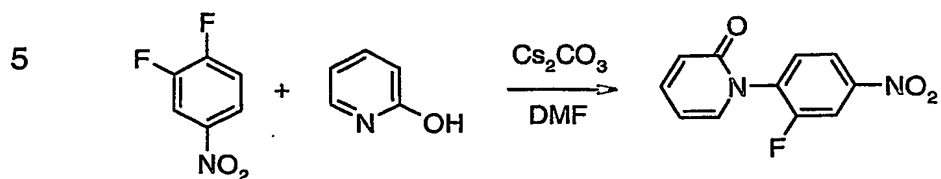
14.20 1-(4-Amino-phenyl)-2-caprolactam



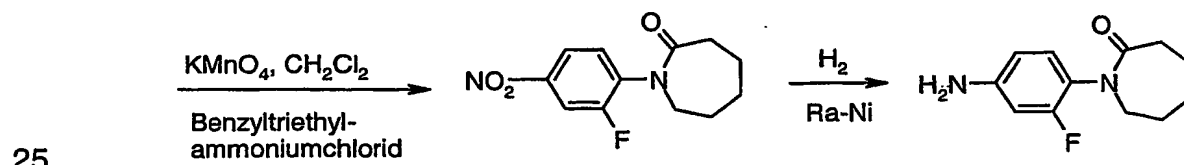
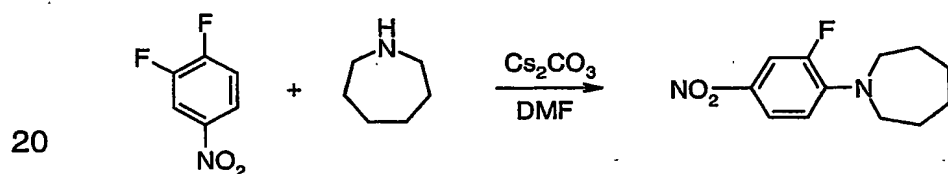
14.21 1-(4-Amino-3-fluor-phenyl)-piperidin-2-on



14.22 1-(4-Amino-2-fluor-phenyl)-piperidin-2-on



15 14.23 1-(4-Amino-2-fluor)-2-caprolactam



30

35

Pharmakologische Daten

Affinität zu Rezeptoren

Tabelle 1

Verbindung Nr.	FXa-IC ₅₀ [nM]	TF/FVIIa-IC ₅₀ [M]
"A1"	75.0	160.0
"A2"	120.0	250.0
"A3"	55.0	120.0

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

15 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

30 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

35

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

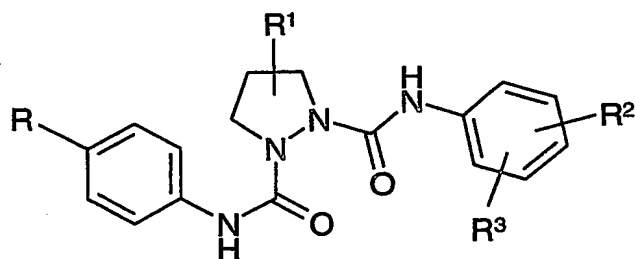
Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

10



I

worin

15

20

25

30

35

- R H, A, A-CO-, Hal, -C≡C-H, -C≡C-A oder -C≡C-C(=O)-A,
- R¹ H, =O, Hal, A, OH, OA, A-COO-, Ph-(CH₂)_n-COO-,
Cycloalkyl-(CH₂)_n-COO-, A-CONH-, A-CONA-,
Ph-CONA-, N₃, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂,
CONHA, CON(A)₂, O-Allyl, O-Propargyl, O-Benzyl,
=N-OH, =N-OA oder =CF₂,
- Ph unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreimal durch A,
OA oder Hal substituiertes Phenyl,
- R² H, Hal oder A,
- R³ einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder
aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder
S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder
dreifach durch Hal, A, OA, CN, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nHal,
NR⁴R⁵, =NH, =N-OH, =N-OA und/oder
Carbonylsauerstoff (=O) substituiert sein kann,
oder CONR⁴R⁵,
- R⁴, R⁵ unabhängig voneinander H oder A,
- R⁴ und R⁵ zusammen auch eine Alkylenkette mit 3, 4 oder 5 C-
Atomen, die auch durch A, Hal, OA und/oder
Carbonylsauerstoff (=CO) substituiert sein kann,

- 5 A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-
 10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F
 und/oder Chlor ersetzt sein können,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 n 0, 1, 2, 3 oder 4,
 bedeuten,
10 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.
- 15 2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
 R Hal oder $-C\equiv C-H$ bedeutet,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
20 Verhältnissen.
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin
 R³ einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder
 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-
25 Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach
 durch Hal, A, OA, =NH und/oder Carbonylsauerstoff (=O)
 substituiert sein kann,
 oder CONR⁴R⁵
30 R⁴, R⁵ unabhängig voneinander H oder A,
 R⁴ und R⁵ zusammen auch eine Alkylenkette mit 3, 4 oder 5 C-
 Atomen,
 bedeuten,
35 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.

4. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin
R³ 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-
pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl,
5 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-
piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-
yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-1*H*-Pyrazin-1-yl,
2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-
10 piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-
oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-
yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-
2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-
15 [1,3]oxazinan-3-yl, 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl,
Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl,
Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl,
Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl
oder Pyrazinyl,
20 gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Hal und/oder A
substituiert,
oder
CONR⁴R⁵,
25 R⁴, R⁵ unabhängig voneinander H oder A,
R⁴ und R⁵ zusammen auch eine Alkylenkette mit 3, 4 oder 5 C-
Atomen,
bedeuten,
30 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

- 35 5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin

R^1 H, =O, OH, OA, A-COO-, Ph-(CH₂)_n-COO-,
Cycloalkyl-(CH₂)_n-COO-,
Ph unsubstituiertes Phenyl,

bedeuten,

5 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

10 6. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin

R Hal oder -C≡C-H,

R^1 H, =O, OH, OA, A-COO-, Ph-(CH₂)_n-COO-,
Cycloalkyl-(CH₂)_n-COO-,

15 Ph unsubstituiertes Phenyl,

R^2 H, Hal oder A,

R^3 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-
pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-
yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2-
20 Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3-Imino-
morpholin-4-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-1*H*-
Pyrazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-
yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-
25 Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-
Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-
bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-
2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl, 4*H*-[1,4]Oxazin-4-
30 yl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl,
Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl,
Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl,
Thiadiazolyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl,
35 gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Hal und/oder A
substituiert,

oder

CONR⁴R⁵,

R⁴, R⁵ unabhängig voneinander H oder A,

R⁴ und R⁵ zusammen auch eine Alkylenkette mit 3, 4 oder 5 C-
Atomen,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin

R³ 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-
pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl,
2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-
piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-
yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl, 2-Imino-1*H*-Pyrazin-1-yl,
2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-
piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-
oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-
yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-
2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-
[1,3]oxazinan-3-yl oder 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl,
gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Hal und/oder A
substituiert,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

8. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, worin

R^3 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl oder 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin

R Hal oder $-C\equiv C-H$,

R^1 H, =O, OH, OA, A-COO-, Ph-(CH₂)_n-COO-, Cycloalkyl-(CH₂)_n-COO-,

Ph unsubstituiertes Phenyl,

R^2 H, Hal oder A,

R^3 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl oder 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10. Verbindungen nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(2-oxo-pyrrolidin-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-fluor-4-(2-oxo-pyrrolidin-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-trifluormethyl-4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(2-oxo-pyrrolidin-yl)-phenyl]-amid},

4-Oxo-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-piperidin-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[3-trifluormethyl-4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-
aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-
oxo-[1,3]oxazinan-3-yl)-phenyl]-amid},

5 Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinylphenyl)-amid]-2-[[4-
(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[3-
methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

10 4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-
amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-
amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

15 4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-
amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(R)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-
phenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

20 (R)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-
phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

(R)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-
phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

25 (S)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-
phenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(S)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-
phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

30 (S)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-
phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Acetoxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-
amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Benzylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-
ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

4-Benzoyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid],

4-*tert.*-Butylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Isobutylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

4-Cyclohexylmethylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Cyclopentylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

4-Cyclopropylmethylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

4-Cyclobutylcarbonyloxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

Pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-bromphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

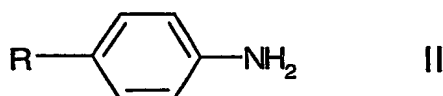
4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-bromphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

(*S*)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-bromphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

(*R*)-4-Hydroxy-pyrazolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-bromphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

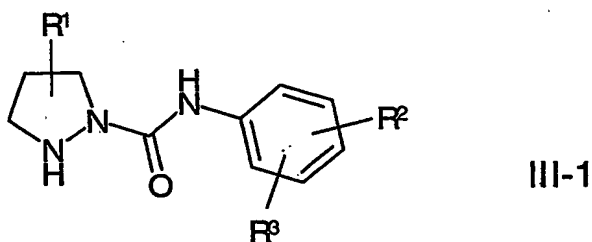
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-10 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man
- a) eine Verbindung der Formel II



worin R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

mit einem Chloroformiatderivat zu einem intermediären Carbamatderivat umsetzt,
das anschließend mit einer Verbindung der Formel III-1



worin

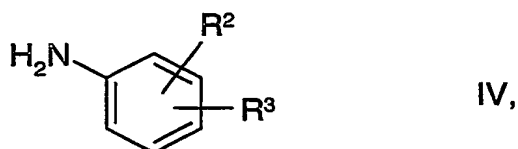
R¹, R² und R³ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
und falls R¹ OH bedeutet, die OH-Gruppe gegebenenfalls geschützt vorliegt,

umgesetzt wird,

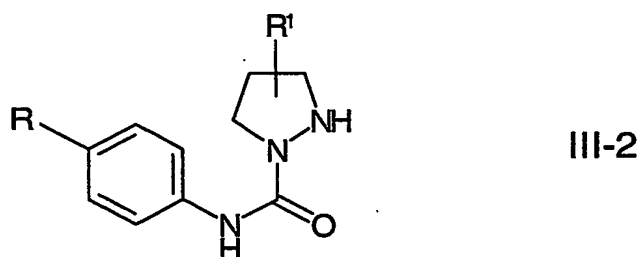
und anschließend gegebenenfalls die OH-Schutzgruppe abgespalten wird,

oder

b) eine Verbindung der Formel IV



10
worin R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
mit einem Chloroformiatderivat zu einem intermediären
Carbamatderivat umsetzt,
das anschließend mit einer Verbindung der Formel III-2



20
worin R und R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
und falls R^1 OH bedeutet, die OH-Gruppe gegebenenfalls geschützt
vorliegt,

umgesetzt wird,

30
und anschließend gegebenenfalls die OH-Schutzgruppe abgespalten
wird,

und/oder

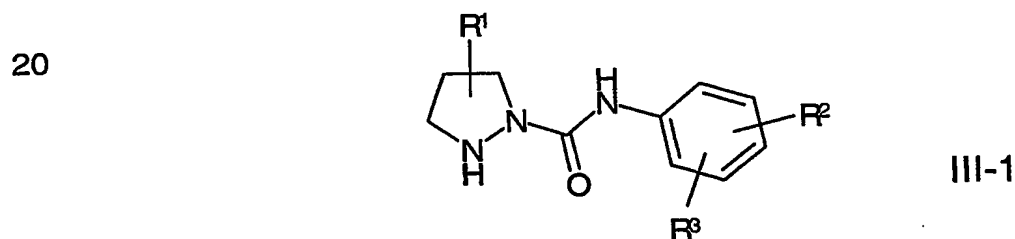
35
eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

12. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.
- 5 13. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.
- 10 14. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
- 15 15. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- 20 mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
- 25 16. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.
- 30 17. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
- 35 (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelswirkstoffs.

- 5 18. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen, 10 in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff. 15

19. Zwischenverbindungen der Formel III-1



25 worin
R¹

H, =O, Hal, A, OR⁶, OA, A-COO-, Ph-(CH₂)_n-COO-, Cycloalkyl-(CH₂)_n-COO-, A-CONH-, A-CONA-, Ph-CONA-, N₃, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂, O-Allyl, O-Propargyl, O-Benzyl, =N-OH, =N-OA, oder =CF₂,

30

Ph

unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreimal durch A, OA oder Hal substituiertes Phenyl,

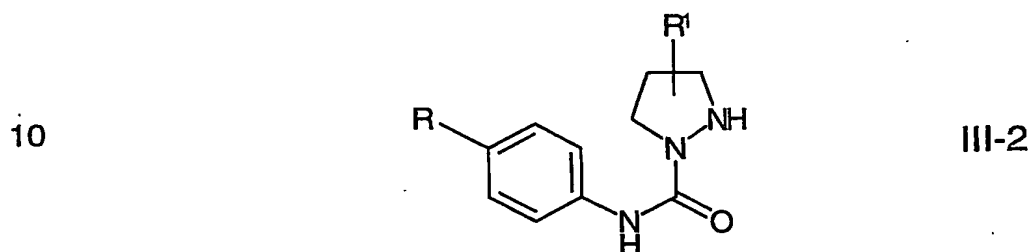
35 R²

H, Hal oder A,

- 5 R^3 einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OA, CN, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nHal$, NR^4R^5 , $=NH$, $=N-OH$, $=N-OA$ und/oder Carbonylsauerstoff ($=O$) substituiert sein kann, $CONR^4R^5$,
- 10 R^4, R^5 unabhängig voneinander H oder A,
 R^4 und R^5 zusammen auch eine Alkylenkette mit 3, 4 oder 5 C-Atomen, die auch durch A, Hal, OA und/oder Carbonylsauerstoff ($=CO$) substituiert sein kann,
- 15 R^6 eine OH-Schutzgruppe,
 A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,
- 20 Hal F, Cl, Br oder I,
 n 0, 1, 2, 3 oder 4,
 bedeuten,
 sowie deren Isomere und Salze.
20. Zwischenverbindungen nach Anspruch 19,
- 25 worin
 R^1 H, $=O$, OR^6 , OA, A-COO-, Ph- $(CH_2)_n$ -COO- oder Cycloalkyl- $(CH_2)_n$ -COO-,
 Ph unsubstituiertes Phenyl,
 30 R^2 H, Hal oder A,
 R^3 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 2-Oxo-1H-Pyrazin-1-yl, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-
- 35

n 0, 1, 2, 3 oder 4,
bedeuten,
sowie deren Isomere und Salze.

5 22. Zwischenverbindungen der Formel III-2



worin

15

R

H, A, A-CO-, Hal, -C≡C-H, -C≡C-A oder -C≡C-C(=O)-A,

R¹

H, =O, Hal, A, OR⁶, OA, A-COO-, Ph-(CH₂)ₙ-COO-,
Cycloalkyl-(CH₂)ₙ-COO-, A-CONH-, A-CONA-,
Ph-CONA-, N₃, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂,
CONHA, CON(A)₂, O-Allyl, O-Propargyl, O-Benzyl,
=N-OH, =N-OA oder =CF₂,

20

Ph

unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreimal durch A,
OA oder Hal substituiertes Phenyl,

R⁶

eine OH-Schutzgruppe,

25

A

unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-
10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F
und/oder Chlor ersetzt sein können,

Hal

F, Cl, Br oder I,

30

n

0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

wobei, falls R¹ H bedeutet, R nicht Cl bedeutet,

sowie deren Isomere und Salze.

35

23. Zwischenverbindungen nach Anspruch 22,

worin

R Hal oder $-C\equiv C-H$,

R¹ H, =O, OR⁶, OA, A-COO-, Ph-(CH₂)_n-COO- oder
Cycloalkyl-(CH₂)_n-COO-,

Ph unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreimal durch A,
OA oder Hal substituiertes Phenyl,

R⁶ eine OH-Schutzgruppe,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-
10 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F
und/oder Chlor ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

wobei, falls R¹ H bedeutet, R nicht Cl bedeutet,
sowie deren Isomere und Salze.

23. Zwischenverbindungen nach Anspruch 22,

worin

R Hal oder $-C\equiv C-H$,

R¹ H, =O oder OR⁶,

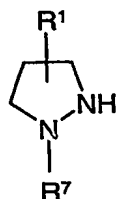
R⁶ eine Alkylsilyl-Schutzgruppe,

Hal F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

wobei, falls R¹ H bedeutet, R nicht Cl bedeutet,
sowie deren Isomere und Salze.

24. Zwischenverbindungen der Formel VI



VI

worin

R^1 OH oder OR^6 ,

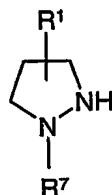
R^6 eine Silyl-Schutzgruppe,

R^7 *tert.*-Butyloxycarbonyl (BOC) oder
Benzyloxycarbonyl (Z)

bedeuten,

sowie deren Isomere.

25. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel VI



VI

worin

R^1 OH oder OR^6 ,

R^6 eine Silylschutzgruppe,

R^7 *tert.*-Butyloxycarbonyl (BOC) oder Benzyloxycarbonyl (Z)

bedeuten,

sowie deren Isomere,

erhältlich durch Umsetzung einer Verbindung der Formel VII

R^7-NHNH_2 VII,

worin R^7 BOC oder Z bedeutet,

mit silylgeschütztem 1,3-Dibrom-propan-2-ol,

und gegebenenfalls, anschließender Abspaltung der Schutzgruppe.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/002407

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D413/12 C07D401/12 C07D453/06 C07D403/12 C07C275/26
A61K31/5377 A61K31/4155 A61K31/4748 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/64642 A (COR THERAPUTICS INC (US)) 7 September 2001 (2001-09-07) page 1, paragraph 1 page 16, line 28 claim 1	1-23
A	WO 02/074735 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 26 September 2002 (2002-09-26) page 2, paragraph 3 - paragraph 4 claim 1 -/-	1-23

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 June 2004

Date of mailing of the international search report

30/08/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/002407

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE MEDLINE 'Online! US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; 1972 ROUBAL Z ET AL: "Newly synthesized pyrazolidine derivatives as potential activators of fibrinolysis and antiaggregating agents." Database accession no. NLM4669826 XP002283716 abstract & ACTA UNIVERSITATIS CAROLINAE. MEDICA. MONOGRAPHIA. 1972, vol. 52, 1972, pages 49-54, ISSN: 0567-8250</p>	1-23
A	<p>--- DATABASE MEDLINE 'Online! US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; 1972 MURATOVÁ J ET AL: "Effect of pyrazolidine derivatives on experimental venous thrombosis in rabbits." Database accession no. NLM4273931 XP002283717 abstract & ACTA UNIVERSITATIS CAROLINAE. MEDICA. MONOGRAPHIA. 1972, vol. 52, 1972, pages 61-68, ISSN: 0567-8250</p>	1-23
X	<p>--- DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1994 VAINIOTALO, P. ET AL: "N,N-Coupled heterobicycles from cyclic hydrazine derivatives. Part 6. Electron ionization mass spectrometry of some substituted 1-thiocarbamoyl and 1-carbamoylpyrazolidines" retrieved from STN Database accession no. 1994:190889 XP002283718 abstract & JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY (1993), 30(6), 1641-4 CODEN: JHTCAD; ISSN: 0022-152X, 1993,</p> <p>--- -/--</p>	22,23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/002407

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1973 ZINNER, G. ET AL: "Carbamoylation of hydrazine derivatives" retrieved from STN Database accession no. 1973:97543 XP002283719 abstract & ARCHIV DER PHARMAZIE (WEINHEIM, GERMANY) (1973), 306(1), 35-44 CODEN: ARPMAS; ISSN: 0365-6233, 1973,</p>	22,23
X	<p>----- DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1972 BOLLBUCK, GUENTER ET AL: "Reactions of 4-aryl semicarbazides" retrieved from STN Database accession no. 1972:59168 XP002283720 abstract & JOURNAL FUER PRAKTISCHE CHEMIE (LEIPZIG) (1971), 313(4), 773-7 CODEN: JPCEAO; ISSN: 0021-8383, 1971,</p>	22,23
A	<p>----- WO 03/024971 A (PROCTER & GAMBLE) 27 March 2003 (2003-03-27) Formel 30, Seite 43 Formel 45, Seite 56 -----</p>	24,25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/002407

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0164642	A	07-09-2001	AU 4535301 A	12-09-2001
			AU 5078301 A	12-09-2001
			AU 7486700 A	17-04-2001
			BR 0014076 A	15-10-2002
			CA 2385592 A1	22-03-2001
			CA 2401778 A1	07-09-2001
			CN 1391555 T	15-01-2003
			CZ 20020961 A3	14-08-2002
			EP 1216228 A2	26-06-2002
			EP 1259485 A2	27-11-2002
			HU 0203289 A2	28-01-2003
			JP 2003509406 T	11-03-2003
			NO 20021229 A	21-05-2002
			WO 0119788 A2	22-03-2001
			WO 0164642 A2	07-09-2001
			WO 0164643 A2	07-09-2001
			US 2003162690 A1	28-08-2003
			US 2004097561 A1	20-05-2004
			US 2002002183 A1	03-01-2002
WO 02074735	A	26-09-2002	DE 10113402 A1	26-09-2002
			CA 2441427 A1	26-09-2002
			WO 02074735 A2	26-09-2002
			EP 1385818 A2	04-02-2004
			HU 0303512 A2	28-01-2004
			US 2004097550 A1	20-05-2004
WO 03024971	A	27-03-2003	CZ 20040345 A3	16-06-2004
			EP 1427727 A1	16-06-2004
			EP 1427728 A1	16-06-2004
			EP 1427732 A1	16-06-2004
			WO 03024973 A1	27-03-2003
			WO 03024970 A1	27-03-2003
			WO 03024971 A1	27-03-2003
			US 2003105084 A1	05-06-2003
			US 2003134867 A1	17-07-2003
			US 6566357 B1	20-05-2003
			US 2004038971 A1	26-02-2004
			US 2004058944 A1	25-03-2004
			US 2004087639 A1	06-05-2004

INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/002407

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D413/12 C07D401/12 C07D453/06 C07D403/12 C07C275/26
A61K31/5377 A61K31/4155 A61K31/4748 A61P7/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D C07C A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01/64642 A (COR THERAPUTICS INC (US)) 7. September 2001 (2001-09-07) Seite 1, Absatz 1 Seite 16, Zeile 28 Anspruch 1	1-23
A	WO 02/074735 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 26. September 2002 (2002-09-26) Seite 2, Absatz 3 - Absatz 4 Anspruch 1	1-23
	--- -/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. Juni 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

30/08/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cortés, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>DATABASE MEDLINE 'Online! US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; 1972 ROUBAL Z ET AL: "Newly synthesized pyrazolidine derivatives as potential activators of fibrinolysis and antiaggregating agents." Database accession no. NLM4669826 XP002283716 Zusammenfassung & ACTA UNIVERSITATIS CAROLINAE. MEDICA. MONOGRAPHIA. 1972, Bd. 52, 1972, Seiten 49-54, ISSN: 0567-8250</p> <p>---</p>	1-23
A	<p>DATABASE MEDLINE 'Online! US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; 1972 MURATOVÁ J ET AL: "Effect of pyrazolidine derivatives on experimental venous thrombosis in rabbits." Database accession no. NLM4273931 XP002283717 Zusammenfassung & ACTA UNIVERSITATIS CAROLINAE. MEDICA. MONOGRAPHIA. 1972, Bd. 52, 1972, Seiten 61-68, ISSN: 0567-8250</p> <p>---</p>	1-23
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1994 VAINIOTALO, P. ET AL: "N,N-Coupled heterobicycles from cyclic hydrazine derivatives. Part 6. Electron ionization mass spectrometry of some substituted 1-thiocarbamoyl and 1-carbamoylpyrazolidines" retrieved from STN Database accession no. 1994:190889 XP002283718 Zusammenfassung & JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY (1993), 30(6), 1641-4 CODEN: JHTCAD; ISSN: 0022-152X, 1993,</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	22,23

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1973 ZINNER, G. ET AL: "Carbamoylation of hydrazine derivatives" retrieved from STN Database accession no. 1973:97543 XP002283719 Zusammenfassung & ARCHIV DER PHARMAZIE (WEINHEIM, GERMANY) (1973), 306(1), 35-44 CODEN: ARPMAS; ISSN: 0365-6233, 1973,</p>	22,23
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1972 BOLLBUCK, GUENTER ET AL: "Reactions of 4-aryl semicarbazides" retrieved from STN Database accession no. 1972:59168 XP002283720 Zusammenfassung & JOURNAL FUER PRAKTISCHE CHEMIE (LEIPZIG) (1971), 313(4), 773-7 CODEN: JPCEAO; ISSN: 0021-8383, 1971,</p>	22,23
A	<p>WO 03/024971 A (PROCTER & GAMBLE) 27. März 2003 (2003-03-27) Formel 30, Seite 43 Formel 45, Seite 56</p>	24,25

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/002407

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0164642	A	07-09-2001	AU	4535301 A	12-09-2001
			AU	5078301 A	12-09-2001
			AU	7486700 A	17-04-2001
			BR	0014076 A	15-10-2002
			CA	2385592 A1	22-03-2001
			CA	2401778 A1	07-09-2001
			CN	1391555 T	15-01-2003
			CZ	20020961 A3	14-08-2002
			EP	1216228 A2	26-06-2002
			EP	1259485 A2	27-11-2002
			HU	0203289 A2	28-01-2003
			JP	2003509406 T	11-03-2003
			NO	20021229 A	21-05-2002
			WO	0119788 A2	22-03-2001
			WO	0164642 A2	07-09-2001
			WO	0164643 A2	07-09-2001
			US	2003162690 A1	28-08-2003
			US	2004097561 A1	20-05-2004
			US	2002002183 A1	03-01-2002
WO 02074735	A	26-09-2002	DE	10113402 A1	26-09-2002
			CA	2441427 A1	26-09-2002
			WO	02074735 A2	26-09-2002
			EP	1385818 A2	04-02-2004
			HU	0303512 A2	28-01-2004
			US	2004097550 A1	20-05-2004
WO 03024971	A	27-03-2003	CZ	20040345 A3	16-06-2004
			EP	1427727 A1	16-06-2004
			EP	1427728 A1	16-06-2004
			EP	1427732 A1	16-06-2004
			WO	03024973 A1	27-03-2003
			WO	03024970 A1	27-03-2003
			WO	03024971 A1	27-03-2003
			US	2003105084 A1	05-06-2003
			US	2003134867 A1	17-07-2003
			US	6566357 B1	20-05-2003
			US	2004038971 A1	26-02-2004
			US	2004058944 A1	25-03-2004
			US	2004087639 A1	06-05-2004